

Patomorfologia błony maziowej w chorobach reumatycznych

Pathomorphology of synovial membrane in rheumatic diseases



Monika Prochorec-Sobieszek

Zakład Diagnostyki Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Zakład Patofizjologii, Immunologii i Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie

Department of Diagnostic Haematology, Institute of Haematology and Transfusion Medicine, Warsaw

Department of Pathophysiology, Immunology and Pathological Anatomy, Institute of Rheumatology, Warsaw

Słowa kluczowe: błona maziowa, patomorfologia, choroby reumatyczne.

Key words: synovial membrane, pathomorphology, rheumatic diseases.

Streszczenie

Badanie histopatologiczne błony maziowej ma niewielkie znaczenie w diagnostyce układowych chorób tkanki łącznej z uwagi na brak swoistych cech mikroskopowych dla poszczególnych jednostek chorobowych oraz stosowane w praktyce klinicznej kryteria kliniczne, badania radiologiczne i testy serologiczne. Cechy histopatologiczne podobne do tych, które występują w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), z tym że o mniejszym nasileniu, są stwierdzane w błonie maziowej również w przebiegu spondyloartropatii, w toczeniu rumieniowatym układowym oraz twardzinie układowej. Ocena histopatologiczna błony maziowej ma większe znaczenie w diagnostyce różnicowej zapaleń stawów o innej etiologii, np. gruźliczej i nowotworowej. Należy jednak podkreślić, że histopatologiczne i immunohistochemiczne badania naukowe dotyczące błony maziowej przyczyniły się do lepszego zrozumienia komórkowych i molekularnych mechanizmów patogenetycznych w RZS oraz innych chorobach reumatycznych. Obecnie rozważa się możliwość zastosowania małej biopsji artroskopowej w ocenie skuteczności terapii celowanych w chorobach reumatycznych.

Wstęp

Podstawą rozpoznawania układowych chorób tkanki łącznej są kryteria kliniczne, badania radiologiczne i testy serologiczne. Badanie mikroskopowe błony maziowej ma niewielkie znaczenie w diagnostyce tych chorób z uwagi na brak swoistych cech histopatologicznych dla poszczególnych jednostek chorobowych. W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) w błonie maziowej obserwuje się przerost komórek warstwy wyściółkowej (synowiocy-

Summary

Histopathological evaluation of the synovial membrane is of little significance in diagnosing systemic connective tissue disorders in view of the absence of microscopic features specific for particular diseases and clinical criteria, radiological examinations and serological tests used in clinical practice. Histopathological features similar to those present in rheumatoid arthritis (RA) are also found, although they occur less prominently, within the synovial membrane in the course of spondyloarthropathy, systemic lupus erythematosus and in systemic sclerosis. Histopathological evaluation of the synovium is more important in the differential diagnosis of arthritis of other aetiology, such as tuberculosis or neoplastic changes. It should be noted, however, that histopathological and immunohistochemical studies of the synovial membrane have contributed to a better understanding of cellular and molecular pathogenetic mechanisms in RA and in other rheumatic disorders. The possibility of using small arthroscopic biopsies is currently being considered to assess the efficacy of targeted therapy in rheumatic diseases.

Introduction

Clinical criteria, radiological examinations and serological tests form the basis for diagnosing systemic diseases of the connective tissue. Microscopic examination of the synovial membrane has little significance when diagnosing these disorders due to an absence of microscopic features specific for the particular diseases. In rheumatoid arthritis (RA), the synovial membrane shows hyperplasia of the synovial lining cell layer (synoviocytes), villous prolifera-

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. med. Monika Prochorec-Sobieszek, Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, e-mail: monika.prochorec@interia.pl

Praca wpłynęła: 7.11.2012 r.

tów), rozplem kosmków, złogi włókniaka, cechy angiogenezy oraz nacieki zapalne z komórek jednojądrowych: limfocytów, komórek plazmatycznych, makrofagów, komórek tłuszcznych i dendrytycznych. Podobne cechy mikroskopowe, zwykle o mniejszym nasileniu, występują w błonie maziowej w przebiegu reaktywnego i łuszczycowego zapalenia stawów, w toczeniu rumieniowatym układowym oraz twardzinie układowej. Ocena histopatologiczna błony maziowej ma większe znaczenie w diagnostyce różnicowej zapaleń stawów o innej etiologii, np. w gruźlicy, sarkoidozie, w barwnikowym guzkowo-kosmkowym zapaleniu błony maziowej oraz łagodnych i złośliwych zmianach nowotworowych.

Należy podkreślić, że badania naukowe dotyczące błony maziowej, prowadzone również w Zakładzie Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie przez pioniera polskiej reumatologii prof. Eugeniusza Małydkę i kontynuowane przez prof. Teresę Wagner, przyczyniły się do lepszego zrozumienia komórkowych i molekularnych mechanizmów patogenetycznych w RZS i innych chorobach reumatycznych [1–4].

Patomorfologia błony maziowej w reumatoidalnym zapaleniu stawów

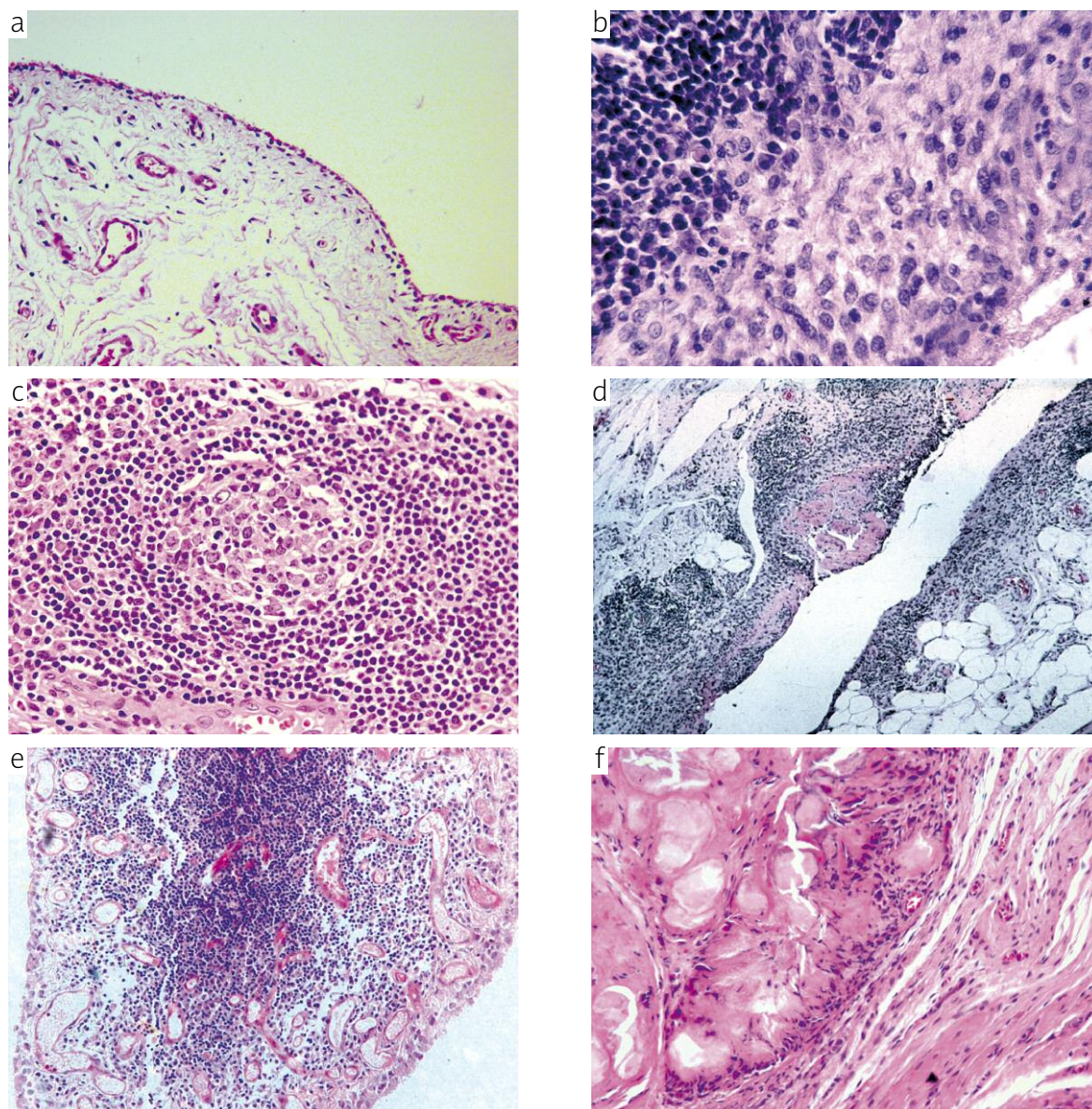
W prawidłowej błonie maziowej warstwa wyściółkowa jest cienka i zawiera 1–3 warstwy synowocytów (ryc. 1a). W RZS obserwuje się przerost warstwy wyściółkowej, która zawiera liczne synowocyty A i B, wykazujące w barwieniach immunohistochemicznych odpowiednio ekspresję CD68 i CD55 (ryc. 1b). Synowocyty A są makrofagami pochodzącymi ze szpiku kostnego, które migrują przez krew, naczynia błony maziowej i warstwę podwyściółkową do warstwy wyściółkowej. Synowocyty B są fibroblastami pochodzenia lokalnego. Ich zwiększona liczba w warstwie wyściółkowej w RZS jest najprawdopodobniej bardziej związana z defektem apoptozy w tych komórkach niż ze zwiększonym napływem lub miejscową proliferacją. Synowocyty wykazują ekspresję cząsteczek adhezyjnych, które regulują ich wzajemne oddziaływania i modulują stan aktywacji. Zalicza się do nich integryny $\beta 1$ i $\beta 2$ oraz ich ligandy ICAM-1 i VCAM-1. Kadheryna 11 występuje w synowocytach B i odgrywa kluczową rolę w adhezji pomiędzy synowocytami i w podtrzymywaniu procesu proliferacji warstwy wyściółkowej [5]. Synowocyty warstwy wyściółkowej w RZS są komórkami zaktywowanymi. Szczególnie synowocyty A wykazują ekspresję HLA-DR, co może sugerować, że odgrywają rolę komórek prezentujących antygen. Synowocyty A i B są głównym źródłem proteaz niszczących chrząstkę, takich jak MMP-1 i MMP-3. Badania *in vitro* wskazują, że proteazy te wytwarzają głównie synowocyty B. Z kolei synowocyty A są głównym źródłem prozapalnych cytokin: czynnika martwicy nowotworów α

tion, fibrin deposits, features of angiogenesis and inflammatory infiltration by mononuclear cells: lymphocytes, plasma cells, macrophages, mast cells and dendritic cells. Similar microscopic features are also found within the synovial membrane, although they occur less prominently, in the course of reactive and psoriatic arthritis, in systemic lupus erythematosus and in systemic sclerosis. Histopathological evaluation of the synovium is more important in the differential diagnosis of arthritis of other aetiology, such as tuberculosis, sarcoidosis, pigmented villonodular synovitis and benign and malignant neoplastic changes.

It should be noted, however, that research on the synovial membrane, including studies conducted at the Department of Pathological Anatomy of the Institute of Rheumatology in Warsaw by the pioneer of Polish rheumatology, Professor Eugeniusz Małydkę, and continued by Professor Teresa Wagner, have contributed to a better understanding of cellular and molecular pathogenetic mechanisms in RA and in other rheumatic disorders [1–4].

The pathomorphology of the synovial membrane in rheumatoid arthritis

In normal synovium, the lining layer is thin and is made up of 1–3 layers of synovial cells (Fig. 1a). In RA, the synovial lining layer undergoes hyperplasia and contains numerous type A and B synoviocytes that exhibit CD68 and CD55 expression, respectively, upon immunohistochemical staining (Fig. 1b). Type A synoviocytes are macrophages derived from bone marrow that migrate through the blood, the vessels of the synovial membrane and the synovial stroma into the lining layer. B type synoviocytes are locally derived fibroblasts. An increase in their number within the lining layer in RA is probably associated more with defective apoptosis within these cells than with their increased influx or local proliferation. Synoviocytes exhibit adhesion molecule expression; these regulate their mutual interactions and modulate their state of activation. Among them are $\beta 1$ and $\beta 2$ integrins and their ligands, ICAM-1 and VCAM-1. Cadherin 11 is present in type B synoviocytes and plays a key role in intercellular synoviocyte adhesion and maintaining the process of synovial lining cell proliferation [5]. In RA, the cells of the lining layer are highly activated. Type A synoviocytes, in particular, display HLA-DR expression, which may indicate that they play the role of antigen-presenting cells. Type A and B synoviocytes are the main source of cartilage-degrading proteases, such as MMP-1 and MMP-3. *In vitro* studies indicate that these proteases are produced mainly by type B synoviocytes. Type A synoviocytes, on the other hand, are the principal source of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-1, which stimulate the production of proteases [5].



Ryc. 1 a) Obraz histopatologiczny prawidłowej błony maziowej. Cienka warstwa wyściółkowa zbudowana z jednej warstwy synowocytów. Warstwa podwyściółkowa złożona z luźnej tkanki łącznej i nielicznych naczyń, bez nacieków zapalnych. Barwienie hematoksylina–eozyną (H&E), 100×. b) Obraz mikroskopowy błony maziowej w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Przerost warstwy wyściółkowej, która składa się z kilkunastu warstw synowocytów. Barwienie H&E, 200×. c) W nacieku zapalnym z limfocytów widoczna ektopowa, wtórna grudka chłonna z ośrodkiem rozmnażania. Barwienie H&E, 200×. d) Na powierzchni błony maziowej obecne są złogi włóknika. Barwienie H&E, 100×. e) Nasiloną angiogeneza. Barwienie H&E, 100×. f) Guzek dnawy w błonie maziowej zbudowany z dużych agregatów kryształów kwasu moczowego. Barwienie H&E, 200×.

Fig. 1 a) Histopathological image of a normal synovial membrane. The thin synovial lining layer is made up of a single layer of synoviocytes. The stroma consists of loose connective tissue and a small number of vessels; no inflammatory infiltrations are present. Haematoxylin and eosin staining (H&E), 100×. b) Microscopic image of the synovial membrane in rheumatoid arthritis. Hyperplasia of the synovial lining layer, which consists of a dozen or so layers of synoviocytes. H&E staining, 200×. c) An inflammatory infiltrate, made up of lymphocytes, containing ectopic, secondary lymphoid follicles with a germinal centre. H&E staining, 200×. d) Fibrin deposits on the surface of the synovial membrane. H&E staining, 100×. e) Pronounced angiogenesis. Staining H&E, 100×. f) Gouty nodule located in the synovial membrane, made up of large aggregates of uric acid crystals. H&E staining, 200×.

(*tumor necrosis factor α* – TNF- α) i interleukiny (IL-1), które stymulują produkcję proteaz [5].

Nacieki zapalne w błonie maziowej w RZS mogą być rozlane lub grudkowe, z tworzeniem pierwotnych i niekiedy wtórnych grudek chłonnych z ośrodkami rozmnażania (ryc. 1c). Nacieki grudkowe są zlokalizowane w sąsiedztwie naczyń krwionośnych o wysokim śródbłonku, tzw. *high endothelial venules*. Niekiedy w nacieku zapalnym występują komórki olbrzymie, które mogą tworzyć ziarniniaki. Klimiuk i wsp. [6] na podstawie badań histopatologicznych i molekularnych zaproponowali trzy typy zmian histopatologicznych w błonie maziowej w przebiegu RZS. Pierwszy typ z rozlanymi naciekami zapalnymi, drugi z tworzeniem grudek chłonnych z ośrodkami rozmnażania oraz trzeci z tworzeniem ziarniniaków. Zapalenie ziarniniakowe było związane z pozastawową lokalizacją choroby, taką jak guzki reumatoidalne, natomiast rozlany typ zapalenia stwierdzono u chorych seronegatywnych. Każdy typ nacieków zapalnych wiązał się z innym profilem cytokin i chemokin, co może wskazywać na heterogenność mechanizmów immunopatologicznych w RZS.

W skład nacieków zapalnych w błonie maziowej w RZS wchodzi głównie limfocyty T (CD3+) o fenotypie i funkcji pomocniczych limfocytów T pamięci, wykazujących ekspresję CD45RA+. Stosunek limfocytów T CD4+ do CD8+ wynosi 4 : 1 w grudkach chłonnych i jest mniejszy w naciekach rozlanych. Sugeruje się, że w RZS więcej jest limfocytów pomocniczych Th1 (produkujących interferon γ) niż Th2 (produkujących IL-4). Część pomocniczych limfocytów T (CD4+) wykazuje również ekspresję CD25 i FoxP3 i pełni funkcję regulatorową w ekspansji antygenowo specyficznych limfocytów T [7]. Limfocyty B (CD20+, CD19+) występują głównie w grudkach chłonnych z ośrodkami rozmnażania. Odgrywają one rolę w aktywacji limfocytów T, mają zdolności prezentowania antygeny i wytwarzania czynnika reumatoidalnego [8]. Na obrzeżu skupień grudkowych znajdują się liczne komórki plazmatyczne (CD38+), stanowiące etap końcowy różnicowania limfocytów B. Aktywnie produkują one immunoglobuliny, niektóre o charakterze autoprzeciwciał [9]. Makrofagi są szczególnie liczne w warstwie podwyściółkowej, ale występują również w dużych skupiskach limfocytarnych. Wykazują ekspresję CD68, CD14 i różnorodnie ekspresję CD163, podobnie jak synowocyty A. Większa liczba makrofagów w błonie maziowej w RZS wiąże się z bardziej nasilonymi radiologicznymi zmianami destrukcyjnymi w kościach [10]. Przyczyną tego może być aktywne wytwarzanie przez makrofagi w błonie maziowej w RZS cytokin TNF- α i IL-1 β , które biorą udział w mechanizmach niszczenia struktur kostnych w RZS [10].

Poza naciekami zapalnymi w błonie maziowej w RZS często występują złogi włókniaka (ryc. 1d). Znajdują się one głównie na powierzchni, a także w głębszych warstwach

In RA, inflammatory infiltrates in the synovial membrane may be diffuse or nodular, with formation of primary and occasionally secondary lymphoid follicles with germinal centres (Fig. 1c). Nodular infiltrations are located in proximity to so-called *high endothelial venules*. Inflammatory infiltrates may occasionally contain giant cells, which have the capacity to form granulomas. Based on histopathological and molecular tests, Klimiuk et al. [6] suggested that histopathological changes present in the synovial membrane in the course of RA may be divided into three types. The first consists of diffuse inflammatory infiltrates; the second is characterised by formation of lymphoid follicles with germinal centres and the third by formation of granulomas. Granulomatous inflammation was associated with extra-articular manifestation of the disease, for example rheumatoid nodules, whereas a diffuse pattern of inflammation was present in seronegative patients. Each type of inflammatory infiltration was associated with a different cytokine and chemokine profile, which may indicate heterogeneity of immunopathological mechanisms in RA.

Inflammatory infiltrates present in the synovial membrane in RA consist primarily of CD3+ T cells with the phenotype and functions of memory helper T cells, exhibiting CD45RA+ expression. The CD4+/CD8+ T cell ratio in lymphoid nodules is 4 : 1 and is lower in diffuse infiltrates. It has been suggested that Th1 helper cells (which produce interferon- γ) are more numerous in RA than Th2 cells (which produce interleukin-4). Some helper T cells (CD4+) also display CD25 and FoxP3 expression and play a regulatory role in the expansion of antigen-specific T cells [7]. B cells (CD20+, CD19+) are found primarily in lymphoid follicles with germinal centres. They play a role in the activation of T cells, display antigen-presenting capacity and can produce rheumatoid factor [8]. The periphery of nodular aggregates contains numerous CD38+ plasma cells – the terminal stage of B cell differentiation. These cells actively produce immunoglobulins, some of which are autoantibodies [9]. Macrophages are found in particularly abundant numbers in the synovial stroma; however, they are also present in large lymphocytic aggregates. Similarly to type A synoviocytes, they exhibit CD68, CD14 and variable CD163 expression. Radiologically, a greater number of macrophages present in the synovial membrane in RA is associated with more extensive bone destruction [10]. This may be due to the active production of TNF- α and IL-1 β by macrophages in the synovial membrane in RA; these cytokines are involved in bone destructive mechanisms taking place in RA [10].

In addition to inflammatory infiltrates, the synovial membrane in RA often contains fibrin deposits (Fig. 1d). These are found mainly on the surface, but are also present within deeper layers of the synovial membrane and appear as a result of activation of the fibrinolytic system in inflammatory synovial fluid [3].

błony maziowej i powstają w wyniku aktywacji układu fibrynolitycznego w zmienionym zapalnie płynie stawowym [3].

Jednocześnie z procesami zapalnymi i wzrostem warstwy wyściółkowej w błonie maziowej w przebiegu RZS obserwuje się również rozrost i pobudzenie elementów warstwy podwyściółkowej. Zalicza się do nich rozplem drobnych naczyń, określane mianem angiogenezy (ryc. 1e). Zjawisko to występuje szczególnie w głębszych warstwach błony maziowej. Śródbłonek naczyń jest zaktywowany i wykazuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych: selektyny E, ICAM-1 i VCAM-1, które biorą udział w procesie przyciągania i migracji komórek zapalnych [11]. W błonie maziowej w RZS obserwuje się też proliferację mezenchymalnych komórek podścieliskowych, co jest nazywane „mezenchymoidalną transformacją”. Fasbender [12], jeden z pionierów reumatologii, uznał to zjawisko za charakterystyczne dla zapalenia błony maziowej w przebiegu RZS. W badaniu mikroskopowym komórki podścieliska z dużymi jasnymi jądrami i licznymi jąderkami są pobudzone. Pomimo wielu przeprowadzonych badań nadal nie ma odpowiednich markerów immunohistochemicznych określających fenotyp tych komórek, co utrudnia lepsze zrozumienie patogenyzy procesu zapalnego.

Zmiany immunohistopatologiczne w błonie maziowej w klinicznie niezmienionych stawach u chorych na RZS są podobne do zmian w stawach zmienionych, z tym że wykazują mniejsze nasilenie [13]. Badania błony maziowej przeprowadzane podczas prób klinicznych wykazały, że obraz immunohistopatologiczny zmienia się po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, kortykosteroidami i celowanymi lekami biologicznymi [14–16]. Problemem w wiarygodnej i powtarzalnej ocenie zmian zapalnych w błonie maziowej jest brak uniwersalnego tkankowego markera nasilenia stanu zapalnego w RZS. Być może ocena immunohistochemiczna liczby makrofagów w błonie maziowej stanie się badaniem pomocnym w ocenie skuteczności leczenia przeciwzapalnego [17].

Porównanie zmian histopatologicznych w błonie maziowej w innych chorobach reumatycznych i w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Porównawcze badania histopatologiczne błony maziowej w przebiegu tłuszczowego zapalenia stawów (ŁZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) i reaktywnego zapalenia stawów (ReZS) oraz RZS wykazały występowanie we wszystkich chorobach nacieków zapalnych o podobnym składzie komórkowym i jedynie niewielkie odrębności w obrazie mikroskopowym [18]. W spondyloartropatiach, takich jak ŁZS i ReZS, warstwa wyściółkowa była w mniejszym stopniu przerośnięta niż w RZS. Mniej wiadomo na temat stanu funkcjonalnego syno-

Alongside inflammation and hyperplasia of the intimal lining of the synovial membrane, hyperplasia and activation of elements of the sublining stroma may also be observed in the course of RA. This includes the proliferation of small blood vessels, a process described as angiogenesis (Fig. 1e). This phenomenon takes place in particular in the deeper layers of the synovial membrane. Vascular endothelium becomes activated and exhibits E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 adhesive molecule expression; these molecules participate in the process of inflammatory cell attraction and migration [11]. The synovial membrane in RA is also the site of mesenchymal stroma cell proliferation, a process known as mesenchymal transformation. Fasbender [12], one of the pioneers of rheumatological pathology, considered this phenomenon to be characteristic of synovial membrane inflammation in the course of RA. On microscopic examination, mesenchymal stromal cells with large, pale nuclei and numerous nucleoli are in an excited state. Despite numerous studies, suitable immunohistochemical markers that would identify the phenotype of these cells have yet to be named, which makes it difficult to gain a better understanding of the pathogenesis of the inflammatory process.

Immunohistopathological changes within the synovial membrane in clinically unaffected joints of RA patients are similar to changes found in affected joints, the only difference being that these changes are less prominent [13]. Synovial membrane examinations conducted during clinical studies have shown that the immunohistopathological image changes following treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs, corticosteroids and targeted biological agents [14–16]. The problem with obtaining reliable and reproducible assessments of inflammatory changes within the synovial membrane is the absence of a universal tissue marker for the intensity of the inflammatory process in RA. Perhaps immunohistochemical evaluation of the number of macrophages in the synovial membrane will become a useful method of assessing the efficacy of anti-inflammatory treatment [17].

A comparison of histopathological changes in the synovial membrane in other rheumatic diseases and in rheumatoid arthritis

Comparative histopathological studies of the synovial membrane in the course of psoriatic arthritis (PSA), ankylosing spondylitis (AS) and reactive arthritis (ReA) as well as RA revealed that the cellular composition of inflammatory infiltrates was similar in all these disorders, with only slight differences between microscopic images [18]. In spondyloarthropathies, such as PSA and ReA, hyperplasia of the synovial lining layer was less pronounced than in

wiocytów w tych chorobach, chociaż wydaje się, że różnice dotyczą raczej zmian ilościowych niż jakościowych [18]. W ŁZS zwracaty uwagę wyraźne zmiany naczyniowe. Polegały one na występowaniu liczniejszych niż w RZS drobnych naczyń krwionośnych, o szerokim świetle i charakterystycznie poskręcanych ścianach [19]. W odróżnieniu od RZS w naciekach zapalnych występowały granulocyty obojętnochłonne i większa liczba makrofagów z ekspresją CD163 [20].

W ZZSK występowały nasilone nacieki zapalne z limfocytów (głównie T) i komórek plazmatycznych oraz grudki chłonne. W naciekach zapalnych obecne były również makrofagi wykazujące ekspresję TNF- α [21, 22]. Porównanie zmian w błonie maziowej u chorych z ReZS i u osób z wczesnym RZS wykazało, że w pierwszym przypadku nacieki zapalne z limfocytów B, komórek plazmatycznych i makrofagów były mniej nasilone [23, 24]. W błonie maziowej osób z chorobą zwyrodnieniową stawów często występowały grudki chłonne, ale były mniejsze i słabiej rozwinięte niż w RZS.

Błona maziowa chorych na toczeń rumieniowaty układowy charakteryzowała się rozrostem synowocytów, naciekami zapalnymi, proliferacją naczyń, obrzękiem, przekrwieniem, martwicą włóknikową, rozrostem błony wewnętrznej naczyń oraz złogami włóknika na powierzchni. Zmiany te wykazywały mniejsze nasilenie niż w RZS [25].

We wczesnej twardzinie układowej warstwa wyściółkowa nie była tak przerośnięta jak w RZS i zawierała złogi włóknika. W warstwie podwyściółkowej obecne były nacieki zapalne z limfocytów z komórek plazmatycznych. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby obserwowano włóknienie i charakterystyczne zmiany naczyniowe w małych tętniczkach [26].

Zmiany podobne do zmian w RZS opisano również w błonie maziowej w zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym [27]. U chorych z krystalopatiami i towarzyszącym zapaleniem stawów w błonie maziowej widoczne były obfite złogi kryształów (ryc. 1f) wykazujące dwułamność w świetle spolaryzowanym [28]. W artropatii związanej z amyloidozą w błonie maziowej obecne były złogi amyloidu barwiące się czerwienią Kongo [3]. W ochronozie błona maziowa zawierała brązowawe fragmenty chrząstki [29].

Patomorfologia błony maziowej w innych chorobach stawów

Badanie histopatologiczne błony maziowej może mieć większe znaczenie w innych zapaleniach stawów. Duża liczba granulocytów obojętnochłonnych w naciekach zapalnych w błonie maziowej sugeruje rozpoznanie infekcyjnego zapalenia stawów. W tych przypadkach barwienie histochemiczne metodą Grama pozwala na wykazanie obec-

RA. Less is known about the functional status of synoviocytes in these disorders, although it would appear that the differences are more quantitative than qualitative in nature [18]. Marked vascular changes were noted in PSA. These consisted of the presence of small blood vessels, more numerous than in RA, with a wide lumen and characteristically tortuous walls [19]. Unlike RA, the inflammatory infiltrates contained neutrophils and a greater number of macrophages with CD163 expression [20].

Pronounced inflammatory infiltrates were seen in AS, consisting of lymphocytes (mainly type T) and plasma cells, along with lymphatic nodules. The inflammatory infiltrates also contained TNF- α expression exhibiting macrophages [21, 22]. A comparison of changes within the synovial membrane of ReA patients and in patients with early RA revealed that inflammatory infiltrates consisting of B cells, plasma cells and macrophages were less pronounced in the former group [23, 24]. The synovial membrane of patients with degenerative joint disease often contained lymphoid nodules; however, these were smaller and less complex than in RA.

The synovium of patients with systemic lupus erythematosus is characterised by synoviocyte hyperplasia, inflammatory infiltrates, angiogenesis, oedema, congestion, fibrinoid necrosis, hyperplasia of the vascular intima and fibrin deposits on its surface. These changes are less pronounced than in RA [25].

In early systemic sclerosis, synovial lining cell layer hyperplasia was not as marked as in RA and the synovial lining layer contained fibrin deposits. The subsynovial stroma contained inflammatory infiltrates consisting of lymphocytes and plasma cells. Fibrosis and characteristic vascular changes in small arterioles were observed in more advanced stages of the disease [26].

Changes similar to those present in RA have also been described in the synovial membrane in dermatomyositis and polymyositis [27]. In patients with crystalopathies and associated arthritis, the synovial membrane contained crystal deposits (Fig. 1f) that displayed birefringence in polarised light [28]. In arthropathy associated with amyloidosis, the synovial membrane contained amyloid deposits that stained with Congo red [3]. In ochronosis, the synovial membrane contained brownish fragments of cartilage [29].

The pathomorphology of the synovial membrane in other diseases of the joints

Histopathological evaluation of the synovial membrane may have greater significance in other types of arthritis. The presence of a large number of neutrophils in inflammatory infiltrates within the synovial membrane is suggestive of infectious joint inflammation. In such cases, histochemical Gram staining reveals the presence of bacteria within tissues. The onset of infectious inflammation is usu-

ności bakterii w tkankach. Infekcyjne zapalenie ma zwykle ostry początek, a w jego diagnostyce najczęściej sięga się po ocenę płynu stawowego. Obecność ziarniniaków z komórek nabłonkowatych i/lub olbrzymich w błonie maziowej sugeruje rozpoznanie gruźlicy, sarkoidozy lub zakażenia grzybiczego. Ziarniniaki z martwicą są bardziej charakterystyczne dla gruźlicy. Wykonanie barwień histochemicznych na obecność prątków metodą Ziehl-Neelsena pozwala na postawienie diagnozy w niektórych przypadkach. Najczęściej trzeba dodatkowo wykonać badania mikrobiologiczne i molekularne metodą PCR w celu potwierdzenia rozpoznania. W diagnostyce zakażeń grzybiczych pomocne jest barwienie histochemiczne metodą Grocott, które uwidacznia obecność kolonii grzybiczych. W zapaleniu stawów w przebiegu sarkoidozy w błonie maziowej występują ziarniniaki bez martwicy. Zawsze należy wykluczyć zapalenia ziarniniakowe o innej etiologii, przede wszystkim gruźlicę i zapalenie grzybicze [30]. Barwnikowo-guzkowo-kosmkowe zapalenie błony maziowej jest przewlekłym odczynowo-zapalnym procesem błony maziowej. Występuje w przebiegu zapalenia pojedynczych dużych stawów. Ma charakterystyczny obraz mikroskopowy, na który składa się znaczny rozplę komórek błony maziowej z wytwarzaniem guzków i kosmków z licznymi makrofagami obtadowanymi hemosyderyną i lipofagami. Charakterystyczny jest także obraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego wynikający z obfitych złogów hemosyderyny i dużych torbielowatych zmian w przylegających kościach. Badanie histopatologiczne w łagodnych i złośliwych nowotworach błony maziowej jest nadal „złotym standardem” diagnostycznym [3].

Podsumowanie

Biopsja i ocena histopatologiczna błony maziowej nie jest wymagana w rutynowej diagnostyce osób z zapaleniem stawów w przebiegu chorób reumatycznych. Jest jednak cennym narzędziem diagnostycznym w różnicowaniu zapaleń stawów o innej etiologii. Być może w przyszłości wycinki błony maziowej pobierane podczas artroskopii i oceniane ilościowo immunohistochemicznie i/lub technikami biologii molekularnej będą pomocne w ocenie odpowiedzi na celowane leczenie przeciwzapalne stosowane u chorych na RZS.

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

References

1. Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2619-2633.

ally acute and the most commonly used diagnostic tool is an assessment of synovial fluid. The presence of granulomas consisting of epithelioid cells and/or giant cells in the synovial membrane is indicative of a diagnosis of tuberculosis, sarcoidosis or a fungal infection. Necrotizing granulomas are more characteristic of tuberculosis. In some cases, histochemical staining for the presence of mycobacteria using the Ziehl-Neelsen technique makes it possible to establish a diagnosis. Additional microbiological and molecular tests using PCR methods are usually necessary in order to confirm the diagnosis. A useful tool in diagnosing fungal infections is histochemical staining using Grocott's method, which reveals the presence of fungal colonies. In joint inflammation in the course of sarcoidosis, the synovial membrane contains non-necrotizing granulomas. Granulomatous inflammation of other aetiology should always be excluded, particularly tuberculosis and fungal infection [30]. Pigmented villonodular synovitis is a chronic reactive inflammatory process that takes place within the synovial membrane. It occurs in the course of inflammation of isolated large joints. The microscopic image is characteristic, and features significant synoviocyte proliferation, nodule and villi formation and the presence of numerous haemosiderin-loaded macrophages and lipophages. The image obtained using magnetic resonance is also characteristic, and is the result of abundant deposits of haemosiderin and large cystic changes in adjacent bones. Histopathological evaluation in benign and malignant neoplastic changes of the synovial membrane remains a diagnostic gold standard [3].

Conclusions

Biopsy and histopathological evaluation of the synovial membrane are not a necessary element of the routine diagnostic process in patients with arthritis in the course of rheumatic disorders. However, they are valuable diagnostic tools in differentiating arthritis of other aetiology. Perhaps, in the future, synovial membrane samples obtained in the course of arthroscopic procedures and assessed using quantitative immunohistochemical and/or molecular biology techniques may prove useful in evaluating the response to targeted anti-inflammatory treatment provided to patients with RA.

The author declares no conflict of interest.

2. Bresnihan B, Tak PP, Emery P, et al. Synovial biopsy in arthritis research: five years of concerted European collaboration. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 506-511.
3. Małdyk E, Wagner T. Patomorfologia stawów. PZWL, Warszawa 1991.

4. Prochorec-Sobieszek M, Małydk P. Obraz mikroskopowy ścięgien i pochewek ścięgnistych w przypadkach reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 1993; 31: 22-28.
5. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science* 2007; 315: 1006-1010.
6. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Björnsson J, et al. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1311-1319.
7. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 202.
8. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001; 167: 4710-4718.
9. Kim HJ, Krenn V, Steinhäuser G, Berek C. Plasma cell development in synovial germinal centers in patients with rheumatoid and reactive arthritis. *J Immunol* 1999; 162: 3053-3062.
10. Yanni G, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Synovial tissue macrophages and joint erosion in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 39-44.
11. Szekanecz Z, Koch AE. Cell-cell interactions in synovitis. Endothelial cells and immune cell migration. *Arthritis Res* 2000; 2: 368-373.
12. Fasbender HG. Pathology of rheumatic diseases. Springer-Verlag, New York, Oxford 1975.
13. Soden M, Rooney M, Cullen A, et al. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 287-292.
14. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1820-1830.
15. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 772-778.
16. Haringman JJ, Gerlag DM, Smeets TJ, et al. A randomized controlled trial with an anti-CCL2 (anti-monocyte chemoattractant protein 1) monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2387-2392.
17. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwiderman AH, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 834-838.
18. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2931-2941.
19. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1481-1484.
20. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R569-R580.
21. Voswinkel J, Weisgerber K, Pfreundschuh M, Gause A. B lymphocyte involvement in ankylosing spondylitis: the heavy chain variable segment gene repertoire of B lymphocytes from germinal center-like foci in the synovial membrane indicates antigen selection. *Arthritis Res* 2001; 3: 189-195.
22. Cunnane G, Bresnihan B, Fitzgerald O. Immunohistologic analysis of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 180-182.
23. Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, et al. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1074-1080.
24. Smeets TJ, Dolhain RJ, Breedveld FC, Tak PP. Analysis of the cellular infiltrates and expression of cytokines in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *J Pathol* 1998; 186: 75-81.
25. Natour J, Montezzo LC, Moura LA, Atrá E. A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 221-225.
26. Schumacher HR Jr. Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid. *Am J Clin Pathol* 1973; 60: 593-600.
27. Schumacher HR, Schimmer B, Gordon GV, et al. Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis. *Am J Med* 1979; 67: 287-292.
28. Beutler A, Rothfuss S, Clayburne G, et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in synovium. Relationship to collagen fibers and chondrometaplasia. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 704-715.
29. Schumacher HR, Holdsworth DE. Ochronotic arthropathy. I. Clinicopathologic studies. *Semin Arthritis Rheum* 1977; 6: 207-246.
30. Bresnihan B. Are synovial biopsies of diagnostic value? *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 271-278.